

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Тенофовіру дизопроксилу фумарат
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) вторинна фармакодинаміка	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) фармакологія безпеки	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) фармакодинамічні взаємодії	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) всмоктування	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) розподіл	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) метаболізм	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) виведення	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) інші фармакокінетичні дослідження	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) токсичність у разі повторних введень	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) генотоксичність: in vitro	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
додаткові дослідження	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
ембріотоксичність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
пренатальна і постнатальна токсичність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) місцева переносимість	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
імунотоксичність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження механізмів дії	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
лікарська залежність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність метаболітів	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність домішок	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
інше	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Vesner I. O.

(П. І. Б.)

ЗВІТ № 1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Тенофовіру дизопроксилу фумарат
2. Заявник	Страйдс Фарма Сайенс Лімітед
3. Виробник	Страйдс Фарма Сайенс Лімітед
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовим прийомом препарату, з двома схемами лікування, двопослідовне, двухперіодне перехресне дослідження біоеквівалентності Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг компанії Страйдс Арколаб Лімітед, Індія та Віреад (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг компанії Гілеад Сайенсиз, Інк, Фостер Сіті, СА 94404, США на здорових, дорослих людях в умовах натще. 07-VIN-150
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: 07.01.2008–21.01.2008 Біоаналітична фаза: 23.01.2008–16.02.2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 52 Фактична: 50
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності генеричного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовим прийомом препарату, з двома схемами лікування, двопослідовне, двухперіодне перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Здорові, охочі, добровольці віком від 18 до 50 років (включно) були відібрані на основі лабораторних оцінок під час скринінгу, історії хвороби, клінічного обстеження (включаючи фізичне та системне обстеження), рентгенологічного дослідження (пряма задня проєкція), записи на ЕКГ, аналіз сечі на зловживання наркотиками та алкогольний дихальний тест.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг. Спосіб застосування: 1 таблетку приймали перорально в запланований час прийому в положенні сидячи запиваючи 240 мл питної води з подальшим ретельним оглядом рота.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Віреад® (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг. Спосіб застосування: 1 таблетку приймали перорально в запланований час прийому в положенні сидячи запиваючи 240 мл питної води з подальшим ретельним оглядом рота.
15. Супутня терапія	–
16. Критерії оцінки ефективності	На підставі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці найменших квадратних засобів перетворених ln-перетворених параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ зроблено висновки про те, що формула тесту є біоеквівалентною еталонній рецептурі в умовах голодування. Діапазон прийняття біоеквівалентності становив 80-125% для 90% довірчих інтервалів для різниці засобів ln-перетворених параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$
17. Критерії оцінки безпеки	Життєві показники (кров'яний тиск у положенні сидячі, пероральна температура та частота пульсу) вимірювались перед застосуванням досліджуваних продуктів (вранці дня дозування) та через 1, 3, 6 та 12 годин після прийому дози у кожному періоді.
18. Статистичні методи	Використовуючи розрахункові тимчасові профілі концентрації тенофовіру, були обчислені наступні змінні: Первинні змінні: C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Вторинна змінні: T_{max} , $t_{1/2}$ та K_{el} Статистичні тести, такі як ANOVA, два односторонні випробування, аналіз коефіцієнта співвідношення та потужність, були обчислені як для непереформованих, так і для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік випробовуваних знаходився в межах від 18 до 50 років (включно), а вага випробовуваних знаходилася в межах норми відповідно до нормальних значень для індексу маси тіла (від 18,5 до 24,9 кг/м ²) при мінімум 50 кг ваги.
20. Результати ефективності	Аналіз відхилень проводили за допомогою PROC GLM of SAS® Version 9.1 (SAS Institute Inc., USA) для не трансформованих та ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Були побудовані двосторонні 90% довірчі інтервали для середньоквадратичних співвідношень середніх найменших квадратів для випробовуваного та референтного складу. Середньоквадратичне ln-трансформоване значення найменших квадратів і довірчий інтервал 90% (90% ДІ) на основі середньоквадратичної похибки, отриманої з ANOVA, і співвідношення складів випробовуваного (T) та референтного (R) препаратів (T/R) % для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для N = 50 зведені в наступну таблицю:

Параметри (Одиниці вимірювання)	Середньоквадратичне ln-трансформоване значення			90% довірчий інтервал (ln-трансформований)
	R	T	(T/R) %	
C_{max} (нг/мл)	293.678	278.213	94.73	90.24% – 99.45%
AUC_{0-t} (нг×год./мл)	2091.994	2029.866	97.03	92.67% – 101.60%
$AUC_{0-\infty}$ (нг×год./мл)	2228.799	2183.085	97.95	93.78% – 102.30%
<p>З наведеної таблиці видно, що 90% довірчий інтервал для найменшого геометричного середнього квадрату (T / R) знаходиться в діапазоні прийняття від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичного параметра C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, необхідних для висновку про біоеквівалентність між випробовуваним та референтним складом препаратів.</p> <p>Статистичний висновок на основі р-значення, отриманого в результаті аналізу дисперсії (ANOVA) для оцінки основних ефектів, таких як склад, період та послідовність, подається наступним чином:</p>				
Основні ефекти	р-значення для фармакокінетичних параметрів			
	LnC_{max}	$LnAUC_{0-t}$	$LnAUC_{0-\infty}$	
Послідовність	*0.0795	*0.0016	*0.0014	
Період	0.7349	0.0954	*0.0481	
Формулювання	0.0658	0.2491	0.3830	
<p>* Статистично значущі</p> <p>Ці спостереження підтверджують, що випробовуваний продукт (Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг компанії Страйдс Арколаб Лімітед, Індія) та референтний продукт (Віреад (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг компанії Гілеад Сайєнсиз, Інк, Фостер Сіті, СА 94404, США) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після введення разової дози, встановленої в протоколі.</p>				
21. Результати безпеки	<p>Життєві показники (кров'яний тиск у положенні сидячі, пероральна температура та частота пульсу) вимірювались перед дозуванням досліджуваних продуктів (вранці дня дозування) та через 1, 3, 6 та 12 годин після прийому дози у кожному періоді.</p> <p>Клінічне обстеження (фізикальне обстеження, системне обстеження та життєво важливі показники (включаючи кров'яний тиск у положенні сидячі, частоту пульсу, пероральну температуру та частоту дихання) проводили під час прийому, перед випискою в кожен період та наприкінці дослідження, тобто після збору останнього амбулаторного зразка крові за останній період. Перевірка життєвих органів та клінічне обстеження також проводилось лікарем у той час, коли будь-який суб'єкт повідомляв про будь-які побічні явища.</p> <p>У суб'єктів контролювали самопочуття під час вимірювання кров'яного тиску у положенні сидячі, оральної температури та</p>			

	<p>частоти пульсу, під час клінічного обстеження та під час забору амбулаторних проб крові.</p> <p>Оцінка безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні параметри – аспартатамінотрансфераза, аланін-амінотрансфераза сироватки крові, білірубін, креатинін та сечовина) проводилася наприкінці дослідження (після збору останнього зразка крові).</p> <p>Двоє суб'єктів повідомили про побічні явища під час дослідження, і жодна з побічних реакцій не була серйозною.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Випробований продукт (Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг компанії Страйдс Арколаб Лімітед, Індія) у порівнянні з референтним продуктом (Віреад (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг компанії Гілеад Сайєнсиз, Інк, Фостер Сіті, СА 94404, США) відповідає критеріям біоеквівалентності з точки зору швидкості та ступеня абсорбції після введення разової дози, як встановлено в протоколі.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Veinap I. V.

(П. І. Б.)

ЗВІТ № 2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Тенофовіру дизопроксилу фумарат
2. Заявник	Страйде Фарма Сайенс Лімітед
3. Виробник	Страйде Фарма Сайенс Лімітед
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовим прийомом препарату, з двома схемами лікування, двопослідовне, двухперіодне перехресне дослідження біоеквівалентності Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг компанії Страйде Арколаб Лімітед, Індія та Віреад (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг компанії Гілеад Сайенсиз, Інк, Фостер Сіті, СА 94404, США на здорових, дорослих людях в умовах після їжі. 07-VIN-151
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: 29.11.2007–11.12.2007 Біоаналітична фаза: 20.12.2007-05.02.2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 52 Фактична: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності генеричного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовим прийомом препарату, з двома схемами лікування, двопослідовне, двухперіодне перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Здорові, очі, добровольці віком від 18 до 50 років (включно) були відібрані на основі лабораторних оцінок під час скринінгу, історії

	хвороби, клінічного обстеження (включаючи фізичне та системне обстеження), рентгенологічного дослідження (пряма задня проекція), записи на ЕКГ, аналіз сечі на зловживання наркотиками та алкогольний дихальний тест.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг. Спосіб застосування: 1 таблетку приймали перорально в запланований час прийому через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в положенні сидячи запиваючи 240 мл питної води з подальшим ретельним оглядом рота.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Віреад® (теніфовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг. Спосіб застосування: 1 таблетку приймали перорально в запланований час прийому через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в положенні сидячи запиваючи 240 мл питної води з подальшим ретельним оглядом рота.
15. Супутня терапія	–
16. Критерії оцінки ефективності	На підставі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці найменших квадратних засобів перетворених ln-перетворених параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ зроблено висновки про те, що формула тесту є біоеквівалентною еталонній рецептурі в умовах голодування. Діапазон прийняття біоеквівалентності становив 80-125% для 90% довірчих інтервалів для різниці засобів ln-перетворених параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$.
17. Критерії оцінки безпеки	Життєві показники (кров'яний тиск у положенні сидячі, пероральна температура та частота пульсу) вимірювались перед застосуванням досліджуваних продуктів (вранці дня дозування) та через 1, 3, 6 та 12 годин після прийому дози у кожному періоді.
18. Статистичні методи	Використовуючи розрахункові тимчасові профілі концентрації теніфовіру, були обчислені наступні змінні: Первинні змінні: C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Вторинна змінні: T_{max} , $t_{1/2}$ та K_{el} Статистичні тести, такі як ANOVA, два односторонні випробування, аналіз коефіцієнта співвідношення та потужність, були обчислені як для неперетворених, так і для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік випробовуваних знаходився в межах від 18 до 50 років (включно), а вага випробовуваних знаходилася в межах норми відповідно до нормальних значень для індексу маси тіла (від 18,5 до 24,9 кг/м ²) при мінімум 50 кг ваги.
20. Результати ефективності	Аналіз відхилень проводили за допомогою PROC GLM of SAS® Version 9.1 (SAS Institute Inc., USA) для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Були побудовані двосторонні 90% довірчі інтервали для ln-трансформованих співвідношень середніх найменших квадратів для випробовуваного та референтного складу. Середньоквадратичне ln-трансформоване значення найменших квадратів і довірчий інтервал 90% (90% ДІ) на основі

середньоквадратичної похибки, отриманої з ANOVA, і співвідношення складів випробовуваного (Т) та референтного (R) препаратів (Т/Р) % для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для N = 48 зведені в наступну таблицю:

Параметри (Одиниці вимірювання)	Середньоквадратичне ln-трансформоване значення			90% довірчий інтервал (ln-трансформований)
	R	T	(T/R) %	
C_{max} (нг/мл)	294.253	294.404	100.05	94.35%-106.10%
AUC_{0-t} (нг×год./мл)	2912.848	2878.993	98.84	94.87%-102.97%
$AUC_{0-\infty}$ (нг×год./мл)	3069.740	3012.936	98.15	94.73%- 101.69%

З наведеної таблиці видно, що 90% довірчий інтервал для найменшого геометричного середнього квадрату (Т/Р) знаходиться в діапазоні прийняття від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичного параметра C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, необхідних для висновку про біоеквівалентність між випробовуваним та референтними складами.

Ці спостереження підтверджують, що випробовуваний продукт (Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг компанії Страйде Арколаб Лімітед, Індія) та референтний продукт (Віреад (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг компанії Гілеад Сайенсиз, Інк, Фостер Сіті, СА 94404, США) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після введення разової дози, встановленої в протоколі.

21. Результати безпеки

Життєві показники (кров'яний тиск у положенні сидячі, пероральна температура та частота пульсу) вимірювались перед дозуванням досліджуваних продуктів (вранці дня дозування) та через 1, 3, 6 та 12 годин після прийому дози у кожному періоді.

Клінічне обстеження (фізикальне обстеження, системне обстеження та життєво важливі показники (включаючи кров'яний тиск у положенні сидячі, частоту пульсу, пероральну температуру та частоту дихання) проводили під час прийому, перед випискою в кожен період та наприкінці дослідження, тобто після збору останнього амбулаторного зразка крові за останній період. Перевірка життєвих органів та клінічне обстеження також проводилось лікарем у той час, коли будь-який суб'єкт повідомляв про будь-які побічні явища.

У суб'єктів контролювали самопочуття під час вимірювання кров'яного тиску у положенні сидячі, оральної температури та частоти пульсу, під час клінічного обстеження та під час забору амбулаторних проб крові.

Оцінка безпеки після дослідження (гематологія та біохімічні параметри – аспартатамінотрансфераза, аланін-амінотрансфераза сироватки крові, білірубін, креатинін та сечовина) проводилася наприкінці дослідження (після збору останнього зразка крові).

Чотири суб'єкта повідомили про побічні явища під час дослідження, і жодна з побічних реакцій не була серйозною.

22. Висновок (заключення)	Випробовуваний продукт (Тенофовіру дизопроксилу фумарату таблетки по 300 мг компанії Страйде Арколаб Лімітед, Індія) у порівнянні з референтним продуктом (Віреад (тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 300 мг компанії Гілеад Сайенсиз, Інк, Фостер Сіті, СА 94404, США) відповідає критеріям біоеквівалентності з точки зору швидкості та ступеня абсорбції після введення разової дози, як встановлено в протоколі.
------------------------------	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)



_____ Веігер І.О.

_____ (П. І. Б.)